



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Lettre à la rédaction

Effet d'un traitement par hydroxychloroquine prescrit comme traitement de fond de rhumatismes inflammatoires chroniques ou maladies auto-immunes systémiques sur les tests diagnostiques et l'évolution de l'infection à SARS CoV-2 : étude de 871 patients[☆]

INFO ARTICLE

Mots clés :

Hydroxychloroquine
 DMARD
 COVID-19
 Rhumatismes inflammatoires chroniques
 Maladies auto-immunes systémiques

Une efficacité *in vitro* des antipaludéens de synthèse contre le SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a été décrite [1,2], mais aussi un effet *in vivo*, sur la PCR nasopharyngée [3]. L'effet sur l'infection à SARS-CoV-2 d'un traitement par hydroxychloroquine (HCQ), utilisé comme DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug) avec une imprégnation au long cours, est inconnu. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'un traitement par HCQ, comme DMARD, sur le taux de positivité de la PCR nasopharyngée SARS-CoV-2, sur les signes cliniques d'infection par le SARS-CoV-2, sa sévérité et son évolution dans la cohorte française iRMD-COVID-19 (inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases).

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique entre le 13 avril 2020 et le 29 juillet 2020 sur la base de la cohorte française iRMD-COVID-19 [4]. Dans cette cohorte, nous avons sélectionné tous les sujets âgés de plus de 18 ans et apparié les sujets avec un traitement par HCQ en cours avec des patients sans HCQ au moment de l'infection à SARS-CoV-2. Les critères d'appariement étaient l'âge (± 5 ans), le sexe, les comorbidités considérées comme associées à un mauvais pronostic (au moins un vs aucune), un traitement immunosupresseur et l'utilisation de la PCR nasopharyngée pour diagnostiquer l'infection à SARS-CoV-2. [Annexe A, Doc S1; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article].

Nous avons analysé 871 patients et avons finalement apparié 71 patients traités par HCQ avec 191 contrôles. (Tableau 1, Tableau 2 et Doc S2, S3). Les 71 patients traités par HCQ (94 % de femmes) avaient un âge moyen de 53 ± 16 ans. Les patients recevaient de

l'HCQ pour un lupus systémique ($n = 42$), un syndrome de Sjögren ($n = 6$), ou autres iRMD ($n = 9$) ou pour un rhumatisme inflammatoire chronique: polyarthrite rhumatoïde ($n = 11$), autre ($n = 3$).

Nous rapportons une étude comparative des patients COVID-19 recevant HCQ pour un iRMD par rapport aux témoins, provenant d'une population de 871 patients iRMD COVID-19. Nous n'avons trouvé aucune différence en termes de symptômes cliniques, de gravité ou de proportion de PCR nasopharyngée positive chez les patients sous HCQ par rapport aux témoins appariés. Les critères d'appariement ont été décrits comme des facteurs de risque de décès lié au COVID-19 [5]. Ces résultats sont issus d'analyses rétrospectives observationnelles, avec des limites bien connues. Aucune information n'était disponible sur la durée, la dose et la concentration sanguine du traitement HCQ, utile pour vérifier l'observance [6]. Il convient de noter, cependant, que l'HCQ ayant une demi-vie longue [7], sa concentration resterait dans les cibles au cours l'infection à SARS-CoV-2. La fréquence du traitement par cortico-stéroïdes était plus élevée dans le groupe HCQ et son influence est discutable. Le pourcentage de PCR nasopharyngée positive n'était pas plus faible dans le groupe HCQ. Nos données *in vivo* ne soutiennent pas l'effet potentiel *in vitro* décrit [1]. De nombreuses études ont utilisé l'HCQ pour traiter ou prévenir l'infection à SARS-CoV-2, sans effet significatif [8–10]. La concentration sanguine ciblée d'HCQ n'étant atteinte qu'après plusieurs semaines [6], cela a pu atténuer ses effets. La force de notre étude est que l'imprégnation chronique en HCQ permet de prévenir ce biais.

Remerciements

Nous remercions les membres du comité scientifique du consortium FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE pour leurs travaux et échanges réguliers : Eric Hachulla, Alexandre Belot, Hélène Maillard, Sophie Georgin-Lavialle et Christophe Richez pour FAI2R; Thierry Thomas pour la SFR ; Jacques Pouchot et Patrice Cacoub pour la SNFMI ; Aurélia Carbasse et Ulrich Meinzer pour le SOFREMIP ; Christophe Richez pour le CRI ; et Bruno Fautrel pour IMIDIATE.

Nous remercions Samira Plassart, Laurent Schwab, Muriel Herasse, Samira Plassard, Virginie Lucas, Sarahe Dehimat, Mélanie Romier, Alexandra Willems, Fanny Fernandes et Anna Kabala qui ont joué un rôle majeur dans la collecte des données manquantes de la cohorte.

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105226>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

Tableau 1

Caractéristiques des patients et éléments diagnostiques de l'infection à SARS CoV-2 chez les patients sous HCQ et les contrôles appariés.

	Patients traités par HCQ(n=71)	Contrôles appariés ^a (n=191)	ASD (%)
Âge (années)			
18-54	41 (57,7)	100 (52,4)	
55-64	12 (16,9)	33 (17,3)	
65-74	10 (14,1)	29 (15,2)	
≥ 75	8 (11,3)	29 (15,2)	
Mean ± SD	53 ± 16	55 ± 16	12,6
Sexe féminin	67 (94,4)	179 (93,7)	2,7
Comorbidités			
Pathologie pulmonaire	9 (12,7)	33 (17,3)	12,9
Pneumopathie interstitielle	2 (2,8)	9 (4,7)	10,0
BPCO	2 (2,8)	8 (4,2)	7,5
Asthme	5 (7,0)	19 (9,9)	10,4
Pathologie vasculaire	10 (14,1)	21 (11,0)	9,3
Cardiopathie ischémique	6 (8,5)	19 (9,9)	5,2
AVC	4 (5,6)	4 (2,1)	18,4
Diabète	5 (7,0)	19 (9,9)	10,4
Obésité ^b			
<30	48 (76,2)	112 (69,1)	
30-39,9	13 (20,6)	45 (27,8)	
≥ 40	2 (3,2)	5 (3,1)	
Hypertension	19 (26,8)	56 (29,3)	5,7
Antécédent de cancer	7 (9,9)	8 (4,2)	22,3
Insuffisance rénale chronique	12 (16,9)	7 (3,7)	44,7
No, de patients avec au moins 1 comorbidité	60 (84,5)	163 (85,3)	2,3
Pathologies			138
Maladie auto immune systémique	55 (77,5)	41 (21,5)	
Rhumatisme inflammatoire	14 (19,7)	117 (61,3)	
Vascularite	0 (0,0)	23 (12,0)	
Maladie auto inflammatoire	1 (1,4)	2 (1,0)	
Autre	1 (1,4)	8 (4,2)	
Traitement du rhumatisme inflammatoire ou AI ² D			
Corticoïdes	31 (43,7)	61 (31,9)	24,4
Doses prednisone/jour ≥10 mg ou équivalent	10 (32,3)	28 (47,5)	31,4
AINS	5 (7,0)	17 (8,9)	6,9
Colchicine	2 (2,8)	10 (5,2)	12,3
Methotrexate	19 (26,8)	48 (25,1)	3,7
Leflunomide	1 (1,4)	12 (6,3)	25,6
Salazopyrine	2 (2,8)	0 (0,0)	ND
Mycophénolate mofétil/acide mycophénolique	11 (15,5)	4 (2,1)	48,7
Azathioprine	3 (4,2)	1 (0,5)	ND
IVIG	1 (1,4)	3 (1,6)	ND
Biologiques			
anti-TNF	3 (4,2)	46 (24,1)	59,4
anti-IL6	0 (0,0)	4 (2,1)	ND
anti-CD20	2 (2,8)	11 (5,8)	14,6
anti-IL17a	0 (0,0)	4 (2,1)	ND
anti-IL1	0 (0,0)	1 (0,5)	ND
abatacept	0 (0,0)	6 (3,1)	25,5
JAK inhibitor	0 (0,0)	3 (1,6)	ND
Belimumab	2 (2,8)	0 (0,0)	ND
Autres	3 (4,2)	7 (3,7)	2,9
No, de patients avec au moins 1 traitement immunsupresseur	37 (52,1)	107 (56,0)	7,9
Diagnostic de l'infection à SARS CoV-2			
PCR nasopharyngée réalisée	49/71 (69,0)	137/191 (71,7)	6,0
PCR nasopharyngée positive	41/48 (85,4)	111/137 (81,0)	11,8
Scanner thoracique réalisé	33/68 (48,5)	75/179 (41,9)	13,4
Scanner thoracique positif	28/33 (84,8)	60/75 (80,0)	12,8

Les valeurs sont présentées en fréquence (pourcentage) sauf mention contraire. Abréviations : BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; AI²D, autoimmune and autoinflammatory diseases ; AINS, anti inflammatoire non stéroïdien ; HCQ, Hydroxychloroquine ; IVIG, immunoglobulines intraveineuse ; ASD, absolute standardised difference ; SD, standard deviation.

^a Apparié sur âge (± 5 ans), sexe, comorbidité (au moins une vs, aucune), traitement immunsupresseur (au moins un vs, aucun), et utilisation de la PCR nasopharyngée.

^b 37 valeurs manquantes (n = 8 dans le groupe HCQ), ND : non réalisé pour des variables binaires avec une fréquence < 5.

Tableau 2

Évolution de l'infection à SARS CoV-2 chez les patients sous HCQ et les contrôles appariés.

	Patients traités par HCQ (n = 71)	Contrôles appariés ^a (n = 191)	OR (95 %CI) ^b
Sévérité de l'infection à SARS CoV-2			
Ambulatoire	39/71 (54,9)	120/191 (62,8)	Catégorie référence
Hospitalisation	24/71 (33,8)	53/191 (27,7)	1,75 (0,86 à 3,56)
Décès-Soins intensifs	8/71 (11,3)	18/191 (9,4)	1,94 (0,69 à 5,41)
Décès	4/68 (5,9)	12/183 (6,6)	1,18 (0,32 à 4,31)

Les valeurs sont présentées comme no./No. (%). Abréviations : OR ; odds ratio ; CI ; confidence interv.

^a Apparié sur âge (± 5 ans), sexe, comorbidité (au moins une vs, aucune), traitement immunosuppresseur (au moins un vs, aucun), et utilisation de la PCR nasopharyngée pour le diagnostic d'infection à SARS CoV-2.^b Calculé avec régression logistique binaire ajustée sur les critères d'appariement.

Nous remercions Elodie Drumez, Julien Labreuche (biostatisticien, CHU-Lille), et Thomas Barnetche (chef de projet, CHU-Bordeaux), pour l'analyse statistique et pour l'aide à la préparation de ce manuscrit.

Nick Barton a aidé à la préparation de ce manuscrit, conformément aux Good Publication Practice (GPP3) guidelines.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (doc S1-S3) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.09.004>.

Références

- [1] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
- [2] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020;71:732–9.
- [3] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949.
- [4] Contributors F/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIAE consortium and. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2021;80:527–38.
- [5] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–6.
- [6] Jallouli M, Francès C, Piette J-C, et al. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol* 2013;149:935–40.
- [7] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:155–66.
- [8] Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020;173:623–31.
- [9] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2411–8.
- [10] Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. *N Engl J Med* 2020;383:585–6.

Ludovic Trefond ^{a,*}Elodie Drumez ^bMarc Andre ^aNathalie Costedoat-Chalumeau ^cRaphaële Seror ^dMathilde Devaux ^eEmmanuelle Dernis ^fYannick Dieudonne ^gSoumaya El Mahou ^hAurelia Lanteri ⁱIsabelle Melki ^jViviane Queyrel ^kMathilde Roumier ^lJean Schmidt ^m

Thomas Barnetche ⁿ
Thierry Thomas ^o
Patrice Cacoub ^p
Alexandre Belot ^q
Olivier Aumaitre ^a
Christophe Richez ⁿ

Eric Hachulla ^r, FAI2R SFR SNFMI SOFREMIP CRI
IMIDIAE consortium et contributeurs

^a Université Clermont Auvergne, CHU
Clermont-Ferrand, Service de Médecine Interne,
Hôpital Gabriel Montpied, Inserm U1071, INRA
USC2018, M2iSH, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b University Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS:
Evaluation des technologies de santé et des pratiques
médicales, 59000 Lille, France

^c APHP, Service de Médecine Interne, Centre de
Référence des Maladies Auto-immunes Systémiques
Rares d'Ile de France, Hôpital Cochin, Université de
Paris; Inserm U 1153, Centre of Research in
Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité
(CRESS), 27, rue du Faubourg St-Jacques 75679 Paris,
France

^d Université Paris-Saclay, Assistance
Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de
Rhumatologie, Centre de référence des maladies
autoimmunes systémiques rares, Hôpital Bicêtre,
Inserm UMR 1184, Le Kremlin-Bicêtre, France

^e Service de Médecine Interne, CHI Poissy
Saint-Germain, France

^f Department of Rheumatology, General Hospital, Le
Mans, France

^g Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Department
of Clinical Immunology and Internal Medicine,
National Reference Centre for Systemic Autoimmune
Diseases (CNR RESO), 67000 Strasbourg, France

^h Service de rhumatologie, CH DRON, 59200
Tourcoing, France

ⁱ Service de médecine interne, CH Antibes, France

^j General Paediatrics, Infectious Disease and Internal
Medicine Department, Hôpital Robert-Debré, AP-HP,
Reference centre for Rheumatic, Autoimmune and
Systemic diseases in children (RAISE), Paediatric
Haematology-Immunology and Rheumatology
Department, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP,
Laboratory of Neurogenetics and Neuroinflammation,
Imagine Institute, Paris, France

^k Service de rhumatologie/Centre de compétence des
maladies auto-immunes systémiques rares, Hôpital
Pasteur 2, CHU Nice, 30, avenue Voie romaine, 06000
Nice, France

^l Service de Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes,
France

Trefond L, et al

Revue du rhumatisme xxx (xxxx) xxx-xxx

^m Université de Picardie Jules Verne, CHU Amiens, Service de Médecine Interne et RECIF, Amiens, France

ⁿ Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Service de Rhumatologie, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares (RESO), UMR-CNRS 5164, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

^o Department of Rheumatology, Hôpital Nord, CHU Saint-Étienne, Inserm U1059, Université de Lyon-Université Jean-Monnet, Saint-Étienne, France

^p AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Systémiques Rares, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et de l'Amylose, Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211,

Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), INSERM, UMR S 959, CNRS, FRE3632, 75005 Paris, France

^q Paediatric Rheumatology, Nephrology, Dermatology Unit, National Reference Centre for Rheumatism and Systemic Autoimmune Diseases in Children (RAISE),

Hospices Civils de Lyon, France

^r University Lille, Inserm, CHU Lille, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINo),

U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, 59000 Lille, France

* Auteur correspondant. Service de Médecine Interne, CHU Gabriel Montpied Clermont Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France.

Adresse e-mail : [\(L. Trefond\)](mailto:ltrefond@chu-clermontferrand.fr)

Accepté le 11 mai 2021

Disponible sur Internet le xxx